Bradicardia indotta da metoprololo esacerbata da propossifene e paracetamolo

Data 06 marzo 2007
Categoria cardiovascolare

I farmaci inibitori dell'isoforma CYP2D6, quali analgesici, SSRI, antivirali, possono aumentare i livelli plasmatici del metoprololo e causare grave bradicardia.

Un uomo di 48 anni affetto da fibrillazione atriale in terapia con una dose stabilizzata di 100 mg di metoprololo fu ricoverato per vertigini e diaforesi insorte dopo tre ore dalla assunzione di 1300 mg di paracetamolo e 200 mg di propossifene napsilato, quest'ultimo prescritto dopo un intervento chirurgico di ernia ombelicale. Il paziente assumeva anche i seguenti farmaci: diltiazem a rilascio controllato 240 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, levotiroxina 0.075 mg/die, fosinopril 40 mg/die, amitriptilina 25 mg/die, e warfarin (INR= 2.09). Al momento del ricovero presentava valori pressori di 98/65 mm Hg ed una frequenza cardiaca di 30-40 battiti/min. L'analisi strumentale mostrò fibrillazione atriale senza ischemia cardiaca, esclusione confermata anche dall'analisi sierologia. Il paziente lentamente si riprese e dopo circa 8 ore fu dimesso con una frequenza cardiaca di 70 battiti/min.
Il metoprololo è metabolizzato a livello epatico dal CYP2D6 ed il propossifene è un potente inibitore di tale isoforma. Dati di letteratura hanno dimostrato che nei lenti metabolizzatori il metoprololo esercita un'azione bradicardizzante più marcata rispetto ai pazienti con un corredo enzimatico normale. Nel caso qui considerato l'assunzione di propossifene ha trasformato un "normale" in un lento metabolizzatore. Infatti la concentrazione ematica di metoprololo è quasi raddoppiata in presenza di propossifene (passando da 89 ng/mL a 160ng/mL) e la bradicardia è insorta in coincidenza con la massima concentrazione sierica del betabloccante ed è scomparsa con il ritorno al livello terapeutico del metoprololo, confermando l'interazione tra i due farmaci e in particolare il blocco della metabolizzazione dell'antipertensivo da parte del propossifene.
Tale interazione risulta di particolare importanza clinica poiché il metoprololo è molto prescritto ed i farmaci inibitori metabolici dell'isoforma CYP2D6 appartengono alle più diverse categorie terapeutiche non solo analgesici come il propossifene, ma anche SSRI come la fluoxetina o antivirali come il ritonavir.

Fonte: Clin Pharmacol. Ther., 79:282-286, 2006;
ripreso da: FIRENZE MEDICA-SIMeF
Anno IV - 2006 - N.225

Commento di Luca Puccetti

Oltre ai pericoli insiti nell'interazione descritta nel presente articolo, Public Citizen, un'associazione a difesa dei consumatori statunitensi ha richiesto all'FDA (Food and Drug Administration) di ritirare dal mercato il Propossifene poiché, secondo Public Citizen, esso sarebbe stato responsabile di più di 2000 morti tra il 1981 e il 1999 (ben il 5.6% di tutti gli eventi fatali correlati ai farmaci).
Nel solo 2004, negli Stati Uniti le prescrizioni di Propossifene sono state oltre 23 milioni.
Le morti sarebbero principalmente dovute all'azione del metabolita, Nor-Propossifene, che è tossico a livello cardiaco ed ha una più lunga emivita rispetto al composto primitivo.
Nei soggetti anziani per il suo effetto sul sistema nervoso centrale, il propossifene può causare sedazione e confusione, con conseguente aumento della probabilità di cadute e di fratture.
Il Propossifene è stato inoltre usato da molti soggetti che si sono suicidati.

Fonte: Public Citizen, 2006